

DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.134
УДК 616.12–009.72–005.4–02:616.89

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ФОРМИ АДЕНОЗИНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

Н. М. Середюк, Р. В. Деніна, М.-А. В. Лотоцька, М. В. Белінський

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-3616-2445; e-mail: seredyuknestor@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-8196-7130; e-mail: rdenina@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0004-4417-0631; e-mail: lototska_ma@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-5013-3838; e-mail: mbelinskiy@ifnmu.edu.ua

Резюме. Серцево-судинні захворювання залишаються глобальною загрозою для здоров'я, а стенокардія є найпоширенішим їхнім симптомом. Нестабільна стенокардія постає одним із клінічних варіантів гострого коронарного синдрому.

Мета. Оцінити ефективність і безпечність застосування АТФ-вмісного препарату Ангелон у пацієнтів із дестабілізацією ішемічної хвороби серця – нестабільною стенокардією.

Матеріали та методи. Когорта дослідження складалася з 59 пацієнтів із діагнозом «нестабільна стенокардія», яких було госпіталізовано у відділення Інфаркту міокарда Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр» Івано-Франківської обласної ради в період з березня по жовтень 2023 року. Хворих поділено на дві окремі групи залежно від призначеного лікування: пацієнти 1-ї групи (n=30) отримували винятково стандартне лікування, пацієнти 2-ї (n=29) одержували додатково до базової терапії препарат Ангелон упродовж 10 днів у дозі 80 мг 1 раз на добу.

Результати. Одним із помітних результатів постає зниження тяжкості стенокардії після лікування Ангелоном, яке було статистично значущим. Таке зменшення симптомів стенокардії може суттєво вплинути на якість життя пацієнтів і знизити їхній серцево-судинний ризик. Тим паче, поліпшення фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка є критичним показником покращення серцевої функції, що має важливе значення для пацієнтів із НС. Достовірно краще виконання 6-ти хвилинного тесту в групі Ангелону є ще одним переконливим свідченням його ефективності.

Висновки. Лікування за допомогою Ангелону асоціюється з позитивними результатами, зокрема при цьому зменшення тяжкості стенокардії, збільшення фракції викиду лівого шлуночка та покращення толерантності до фізичного навантаження. Ці відомості свідчать про те, що Ангелон є перспективним засобом лікування пацієнтів із нестабільною стенокардією. Власне, на думку лікарів, цей препарат, так би мовити, пропонує потенційний шлях до полегшення симптомів і покращення здоров'я серця.

Ключові слова: ангелон, нестабільна стенокардія, ішемічна хвороба серця, аденозинтрифосфат, ішемія міокарда, антиішемічна терапія, якість життя, фракція викиду лівого шлуночка, толерантність до фізичного навантаження.

Вступ. Серцево-судинні захворювання залишаються глобальною загрозою для здоров'я, а стенокардія є найпоширенішим їхнім симптомом [1]. У Сполучених Штатах приблизно 9 мільйонів людей страждають на ішемічну хворобу серця [2], в Польщі спостерігають тривожний сплеск смертності від ішемічної хвороби серця серед осіб віком до 65 років [3]. Тож серцево-судинні захворювання постають важливою медико-біологічною та соціальною проблемою не лише в Україні, але й у світі, що вимагає оптимізації терапевтичних стратегій [4].

Відомо, що в основі ішемічної хвороби серця лежить коронарний атеросклероз, що характеризується утворенням атеросклеротичної бляшки, яка перешкоджає кровоплину й викликає або посилює ішемію міокарда [5, 6]. Ризик ішемічних подій атеросклеротичного генезу зростає за наявності таких факторів,

як: перманентний стрес (війна), артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, чоловіча стать, вік, цукровий діабет тощо [7,8].

Нестабільна стенокардія (НС) є одним із клінічних варіантів гострого коронарного синдрому [9]. НС виникає внаслідок пошкодження атеросклеротичної бляшки, що супроводжується коронаростазом, атеротромбозом, і, зрештою, призводить до дестабілізації хронічного коронарного синдрому [10]. Вразливість бляшки залежить від таких факторів, як розташування, розмір, ліпідний склад, напруження стінки та стан кровоплину [11].

На сьогодні основною стратегією менеджменту пацієнтів із ІХС/хронічними та гострими коронарними синдромами є фармакоінвазивне лікування. Інакше мова йде про поєднання тривалого

медикаментозного лікування таких пацієнтів і призначенням на певних етапах ревааскуляризації міокарда.

Застосування аденозину має потенціал для стабілізації вразливих бляшок і зменшення запалення, зокрема при цьому пропонують перспективний шлях для втручання.

Мета. Оцінити ефективність і безпечність застосування АТФ-вмісного препарату Ангелон у пацієнтів із дестабілізацією ішемічної – нестабільною стенокардією.

Матеріали та методи. В дослідження залучено 59 пацієнтів із діагнозом ІХС «Нестабільна стенокардія», яких було госпіталізовано у відділення інфаркту міокарда з блоком інтенсивної терапії Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру в період із березня по жовтень 2023 року.

Діагноз нестабільної стенокардії базувався на уніфікованому протоколі МОЗ України [12] та клінічних настановах Європейського товариства кардіологів [9].

Пацієнтів було поділено на дві окремі групи залежно від отриманого лікування:

Групу 1 (n=30) склали пацієнти, які отримували стандартне лікування, котре передбачало антитромбоцитарні препарати, бета-блокатори, інгібітори АПФ, статини.

У групу 2 рандомізовано 29 пацієнтів, які отримували додатково до базової терапії препарат Ангелон упродовж 10 днів у дозі 80 мг один раз на добу.

Збір даних проводився при поступленні (до лікування) та на 14-й день від початку лікування. Результат лікування визначали за оцінкою вираженості больового синдрому (кількості нападів стенокардії на добу), фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), для оцінювання вираженості задишки використували шкалу вираженості задишки mMRC (modified Medical Research Council), якість життя оцінювали за допомогою опитувальника EQ-5D-5L. Ультразвукове дослідження проводили за допомогою апарату Toshiba Aplio 400 (Toshiba, Японія).

Усі статистичні аналізи виконано за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS. Кількісні змінні були виражені як середнє значення \pm стандартне відхилення, тоді як якісні показники представлені як частоти та відсотки. Порівняння груп проводили за допомогою різних статистичних тестів, окрема беручи до уваги тест Ст'юдента, критерій Хі-квадрат, логістичну регресію. Статистично значущим вважався $p < 0,05$.

Результати. Перед початком лікування проведено ретельну оцінку вихідних характеристик учасників дослідження як в групі Ангелону, так і в контрольній групі. Ці базові характеристики охоплювали низку факторів, зокрема вік, розподіл за статтю, вимірювання артеріального тиску (систоличного (САТ) і діастолічного (ДАТ)), поширеність супутнього цукрового діабету та індекс маси тіла (ІМТ) (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних пацієнтів (M \pm m)

Показник	Група Ангелон (n=29)	Контрольна група (n=30)	Значення p
Вік, років	60,31 \pm 3,84	60,37 \pm 3,66	0,713
Чоловіча стать	19 (65,5%)	21 (70,0%)	0,331
Жіноча стать	10 (35,5%)	9 (30,0%)	
САТ, мм рт. ст.	141,86 \pm 12,60	137,63 \pm 13,92	0,214
ДАТ, мм рт. ст.	89,10 \pm 8,80	89,60 \pm 6,60	0,927
Супутній цукровий діабет	7 (24,1%)	6 (20,0%)	0,701
ІМТ, кг/м ²	27,09 \pm 3,39	26,87 \pm 3,17	0,861

Середній вік в обох групах становив приблизно 60 років, без статистично значущої різниці між ними ($p = 0,713$). Гендерний розподіл між групами препарату Ангелон і контрольною групою був добре збалансований, без значущих відмінностей ($p = 0,331$). Таким чином, це мінімізує потенційний вплив статі на результати лікування.

Поширеність супутнього цукрового діабету була подібною в обох групах, без статистично значущої різниці ($p = 0,701$). Вказане свідчить про те, що

наявність діабету не впливає на результати в обох групах. ІМТ був порівняним між групами прийому препарату Ангелон і контрольною групою, без статистично значущої різниці ($p = 0,861$).

Аналіз загальних вихідних характеристик демонструє: досліджувані групи добре підібрані, що підвищує достовірність подальших оцінок впливу Ангелону у пацієнтів із нестабільною стенокардією.

Таблиця 2

Кількість нападів стенокардії на день (%)

Кількість	Група Ангелон (n=29)	Контрольна група (n=30)	Значення p
1	15 (51,7%)	8 (26,7%)	0,044
2	12 (41,4%)	12 (40,0%)	
3	2 (6,9%)	6 (20,0%)	
4 і більше	0 (0,0%)	4 (13,3%)	

На момент контрольного спостереження (через 14 днів після прийому препарату) у пацієнтів групи Ангелону спостерігали суттєво меншу кількість

нападів стенокардії на добу порівняно із пацієнтами групи контролю (табл. 2).

У групі прийому препарату Ангелон 26 з 29 пацієнтів (89,7%) змогли виконати 6-хвилинний тест з ходьбою на момент контрольного обстеження, а в контрольній групі 20 з 30 пацієнтів (66,7%) змогли виконати тест в повному обсязі після лікування ($p = 0,033$), а також у них спостерігали статистично достовірну більшу кількість пройдених метрів ($596,24 \pm 46,68$ проти $562,57 \pm 44,96$, $p = 0,019$).

До початку лікування пацієнти групи Ангелону та контрольна група мали схожі показники за шкалою mMRC із середнім значенням 2,34 та 2,40

відповідно. Статистично значущої різниці між групами не було ($p = 0,668$).

На момент контрольного спостереження у пацієнтів у групі Ангелону спостерігали помітне покращення: середній бал за шкалою mMRC знизився до 1,58. На противагу цьому, в контрольній групі відзначали менш суттєве покращення: середній бал за шкалою mMRC впав до 2,03. Різниця в показниках mMRC після лікування між групами була статистично значущою ($p = 0,002$), що вказує на таке: в групі, яка вживала Ангелон, спостерігали більш значне зниження задишки.

Таблиця 3

Динаміка досліджуваних параметрів

Показник		Група Ангелон (n=29)	Контрольна група (n=30)	Значення p
mMRC, бали	до лікування	2,34 \pm 0,48	2,40 \pm 0,49	0,668
	після лікування	1,58 \pm 0,50 Δ -32,48%	2,03 \pm 0,55 Δ - 15,42%	0,002
Виконання 6-хв тесту	Виконано, чел,	26 (89,7%)	20 (66,7%)	0,033
	Пройдено метрів	596,24 \pm 46,68	562,57 \pm 44,96	0,019
Фракція викиду, %	до лікування	48,26 \pm 3,99	48,42 \pm 4,08	0,981
	після лікування	55,72 \pm 2,64 Δ 15,53%	53,86 \pm 3,40 Δ 11,28%	0,038
Якість життя, бали	до лікування	50,72 \pm 4,31	50,33 \pm 5,11	0,755
	після лікування	69,45 \pm 5,11 Δ 37,00%	66,20 \pm 4,87 Δ 31,62%	0,032

Примітка: Δ – різниця у відсотках до та після лікування; mMRC – модифікована шкала оцінки задишки Ради з медичних досліджень.

До лікування обидві групи мали схожі показники фракції викиду із середнім значенням приблизно 48,26%. Статистично значущої різниці між групами не було ($p = 0,981$). На момент контрольного обстеження пацієнти групи Ангелону продемонстрували достовірно вищу фракцію викиду із середнім значенням 55,72% в порівнянні зі значеннями до лікування. На противагу цьому, в контрольній групі спостерігали менш істотне підвищення із середнім показником фракції викиду 53,86% ($p = 0,038$).

Показники якості життя в обох групах до лікування були однаковими й становили 50,72 та 50,33 бала в групі Ангелону та в контрольній групі відповідно. Статистично значущої різниці між групами до залучення в дослідження не було ($p = 0,755$). Після курсу лікування в групі Ангелону спостерігали помітне покращення якості життя із середнім балом 69,45, тоді як у контрольній – середній бал становив 66,20 ($p = 0,032$).

Ці результати свідчать про те, що лікування препаратом Ангелон на додаток до стандартної терапії позитивно впливає на функцію дихання, фізичну працездатність, серцеву функцію та якість життя у пацієнтів із нестабільною стенокардією порівняно з лікуванням лише стандартною терапією.

У жодного пацієнта не спостерігали серйозних побічних ефектів, які б призводили до самостійної відміни препарату.

Обговорення результатів дослідження. Нестабільна стенокардія є гострою серцево-судинною проблемою, що вимагає комплексного підходу до лікування. У цьому дослідженні вивчали потенційні

переваги Ангелону, нового АТФ-вмісного препарату як доповнення до стандартної терапії нестабільної стенокардії.

Важливим результатом цього дослідження є помітний антиішемічний ефект препарату, який досліджують, що знаходило вияв у статистично достовірному зменшенні кількості нападів стенокардії на добу. Також слід відзначити зменшення задишки, виміряне за допомогою модифікованої шкали Ради з медичних досліджень (mMRC), у групі Ангелону порівняно з контрольною групою. До лікування обидві групи мали однакові показники за шкалою mMRC, що вказує на співставну вираженість задишки як еквіваленту стенокардії. На момент контрольного спостереження в групі Ангелон спостерігали значуще зниження показників за шкалою mMRC, що вказує на покращення систолічної функції ЛШ, у той час як у контрольній групі покращення було менш вираженим.

У цьому дослідженні, крім того, оцінювали толерантність до фізичного навантаження за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою та вимірювання фракції викиду. Наші відомості свідчать про те, що більша частина пацієнтів, яка вживала Ангелон, успішно пройшла тест після лікування, порівняно з контрольною групою, а кількість пройдених метрів достовірно збільшилася. Це свідчить про те, що Ангелон у дозі 80 мг один раз на добу може підвищувати толерантність до фізичного навантаження.

Також у групі Ангелону спостерігали суттєве збільшення фракції викиду, що узгоджувалося зі зростанням толерантності до фізичного навантаження.

Заслуговує на увагу факт поліпшення якості життя в пацієнтів, які отримували Ангелон. Наші результати демонструють: Ангелон у дозі 80 мг один раз на добу, в комплексі з препаратами стандартної терапії значно покращує якість життя, що, ймовірно, пов'язано з полегшенням симптомів, підвищенням толерантності до фізичних і побутових навантажень.

Висновки. 1. Ангелон, доданий до стандартної терапії в дозі 80 мг один раз на добу, є антиішемічним ефективним засобом фармакологічного посткондиціонування, який достовірно зменшує кількість нападів стенокардії на добу та вираженість задишки як еквівалента вказаного симптому, у пацієнтів із нестабільною стенокардією порівняно зі стандартним лікуванням.

2. Додавання Ангелону в дозі 80 мг один раз на добу до стандартного лікування приводить до покращення функціональної здатності міокарда, що знаходить вияв у достовірному збільшенні фракції викиду лівого шлуночка порівняно з пацієнтами, які отримували стандартне лікування.

3. Ангелон у дозі 80 мг один раз на добу сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження порівняно з контрольною групою.

4. Якість життя пацієнтів із нестабільною стенокардією значно покращується при додаванні Ангелону в дозі 80 мг один раз на добу до стандартної терапії за критеріями опитувальника EQ-5D-5L.

5. Ангелон у дозі 80 мг 1 раз на добу в комплексному лікуванні пацієнтів із нестабільною стенокардією не викликає серйозних побічних ефектів, має добру переносимість і може застосовуватись у складі комплексної терапії нестабільних форм ішемічної хвороби серця.

Перспективи подальших досліджень. Це дослідження дало перспективні результати щодо переваг Ангелону як доповнення до стандартної терапії в пацієнтів із нестабільною стенокардією. Надалі розвідки в цьому напрямку поглиблять розуміння підходів стосовно лікування вищезгаданого гострого серцево-судинного стану та вдосконалять його. Вивчення потенційних біомаркерів, пов'язаних із відповіддю на лікування Ангелоном, може допомогти у відборі пацієнтів і персоналізованого менеджменту.

References:

1. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017;23(9 Suppl):S139-48.
2. Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology.* 2018;140(1):52-67. DOI: 10.1159/000487936
3. Kasprzyk M, Wudarczyk B, Czyz R, Szarpak L, Jankowska-Polanska B. Ischemic heart disease – definition, epidemiology, pathogenesis, risk factors and treatment. *Postępy Nauk Medycznych.* 2018;31(06).
4. Kovtun GI, Orlova NM. Mortality from cardiovascular diseases in Ukraine: medical and statistical analysis of its dynamics and regional characteristics in 2010-2020. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2023;27(1):110-8. DOI: 10.31393/REPORTS-VNMEDICAL-2023-27(1)-21

5. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, Shirazi LF, Romeo F, Shah PK, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(43):3195-201. DOI: 10.1093/EURH EARTJ/EHX362
6. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1(1):60-74. DOI: 10.1177/2048872612441582
7. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
8. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB, Willis BL, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2018;138(21):2315-25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273
9. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHAD191
10. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina. *Circulation.* 2013;127(24):2452-7. DOI: 10.1161/circulationaha.113.001258
11. Vergallo R, Porto I, D'Amario D, Annibali G, Galli M, Benenati S, et al. Coronary Atherosclerotic Phenotype and Plaque Healing in Patients With Recurrent Acute Coronary Syndromes Compared With Patients With Long-term Clinical Stability. *JAMA Cardiol.* 2019;4(4):321. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0275
12. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnogo proto-kolu ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsiali-zovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) me-dychnoi dopomohy ta kardioreabilitatsii «Hostryi koronarnyi syndrom bez elevatsii sehmenta ST». 2021.

UDC 616.12–009.72–005.4–02:616.89

EXPERIENCE OF USING THE ORAL FORM OF ADENOSINE IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

N.M. Serebyuk, R.V. Denina, M-A.V. Lototska, M.V. Bielinskyi

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Internal Medicine №2 and Nursing
ORCID ID: 0000-0002-3616-2445;
e-mail: serebyuknestor@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-8196-7130;
e-mail: rdenina@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0009-0004-4417-0631;
e-mail: lototska_ma@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0001-5013-3838;
e-mail: mbelinskyi@ifnmu.edu.ua*

Abstract. Background. Cardiovascular diseases, particularly ischemic heart disease, continue to pose a global threat to public health, with angina being one of its most common symptoms. Cardiovascular diseases remain a significant medical, biological, and social problem not only in Ukraine but also worldwide, necessitating the optimization of therapeutic strategies. The use of adenosine triphosphate (ATP) has the potential to stabilize vulnerable plaques and reduce inflammation, offering a promising avenue for intervention.

Objective. To assess the effectiveness and safety of Angelon, an ATP-containing drug, in patients with the destabilization of ischemic angina.

Materials and methods. The study included 59 patients diagnosed with IHD, unstable angina, who were hospitalized in the intensive care unit of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Center in Ukraine from January to May 2023. The diagnosis of unstable angina was based on the unified protocol of the Ministry of Health of Ukraine and the clinical guidelines of the European Society of Cardiology. The patients were divided into two groups based on their treatment:

Group 1 (n=30): Patients received standard treatment, including antiplatelet agents, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins. Group 2 (n=29): Patients were randomized to receive Angelon in addition to standard therapy for 10 days, at a dose of 80 mg once daily.

Results. At the time of the control observation (after 14 days of treatment), patients in the Angelon group had a significantly lower number of angina attacks per day compared to the control group. Furthermore, in the Angelon group, 26 out of 29 patients (89.7%) were able to complete the 6-minute walk test, whereas in the control group, only 20 out of 30 patients (66.7%) could do so ($p = 0.033$). The Angelon group also showed a statistically

significant increase in the number of meters covered during the test (596.24 ± 46.68 vs. 562.57 ± 44.96 , $p = 0.019$). Before treatment, both groups had similar mMRC scores, indicating comparable levels of dyspnea. However, after the treatment period, the Angelon group exhibited a significant reduction in mMRC scores compared to the control group ($p = 0.002$), suggesting improved dyspnea. Regarding LVEF, there was no significant difference between the two groups before treatment. However, at the control observation, the Angelon group had a significantly higher LVEF compared to baseline, while the control group showed a less pronounced increase ($p = 0.038$). Quality of life, as assessed by the EQ-5D-5L questionnaire, was similar between the groups before treatment, with no statistically significant difference ($p = 0.755$). After treatment, the Angelon group demonstrated a significant improvement in quality of life compared to the control group ($p = 0.032$).

Conclusion. Angelon, when added to standard therapy at a dose of 80 mg once daily, is an effective anti-ischemic drug that significantly reduces the number of angina attacks per day and improves dyspnea severity in patients with unstable angina compared to standard treatment alone. Furthermore, Angelon enhances myocardial function, as evidenced by an increase in left ventricular ejection fraction and improved exercise tolerance. Importantly, it also leads to a substantial improvement in the quality of life for patients with unstable angina. Angelon in this dosage is well-tolerated and can be safely used as part of a comprehensive treatment approach for unstable forms of ischemic heart disease.

Keywords: angelon, unstable angina, ischemic heart disease, adenosine triphosphate, myocardial ischemia, anti-ischemic therapy, quality of life, left ventricular ejection fraction, exercise tolerance.

Стаття надійшла в редакцію 23.11.2023 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2023 р.